


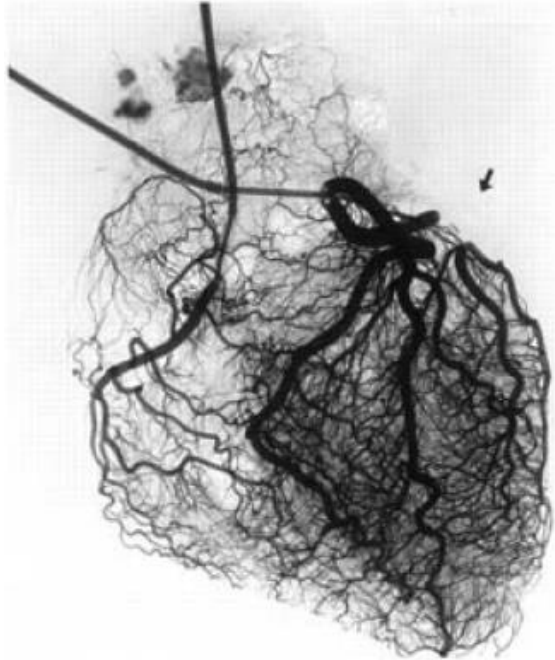
Quantification de la réserve perfusionnelle myocardique: TEP et caméras CZT

Dr DJAILEB Loïc



2^{eme} Congrès : Journées Francophones de Médecine Nucléaire
Samedi 21 mai 2016
Grenoble

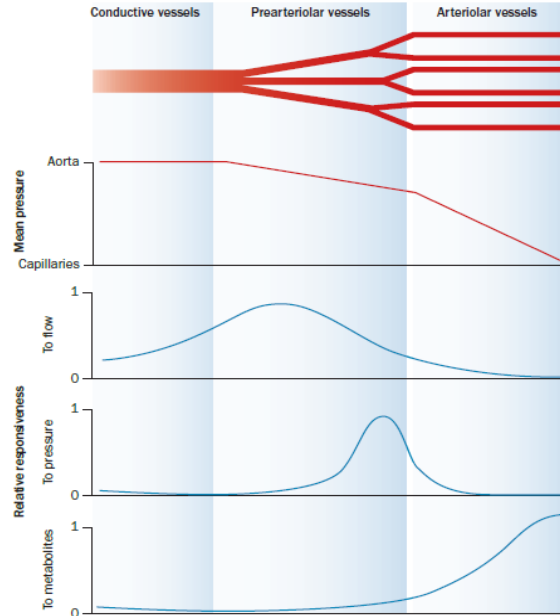
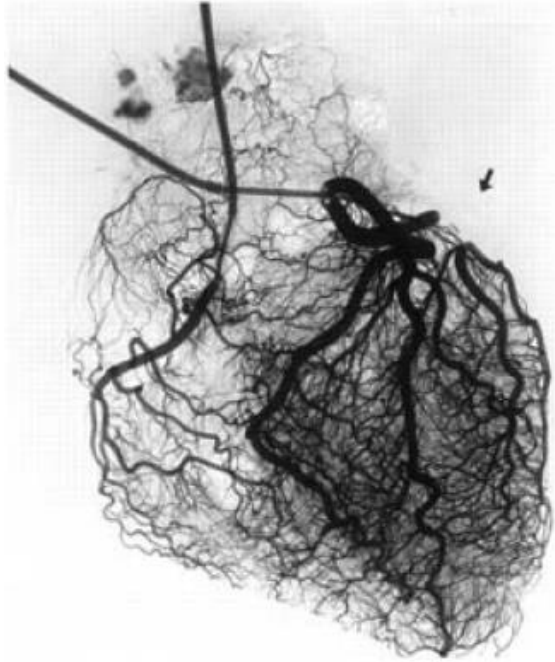
Un marqueur global de l'atteinte coronaire (épicardique et microcirculation)



Frontiers in cardiovascular medicine

Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality

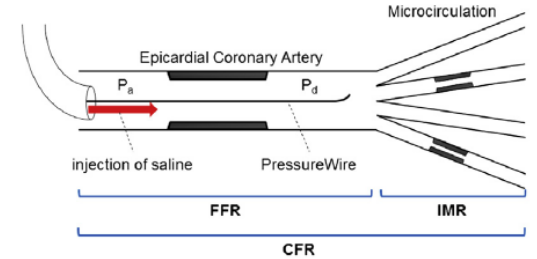
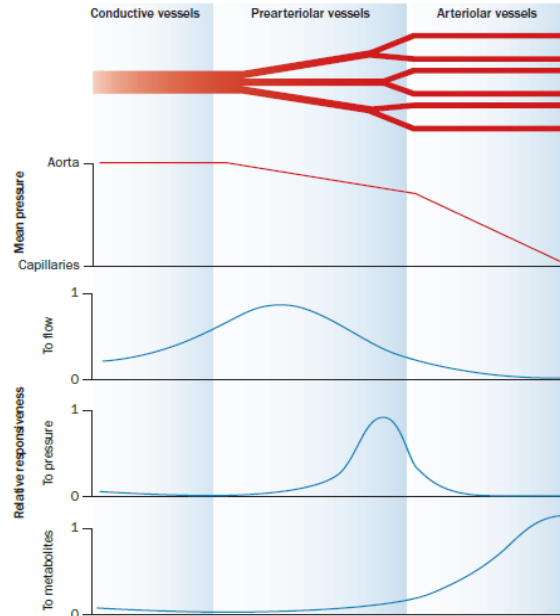
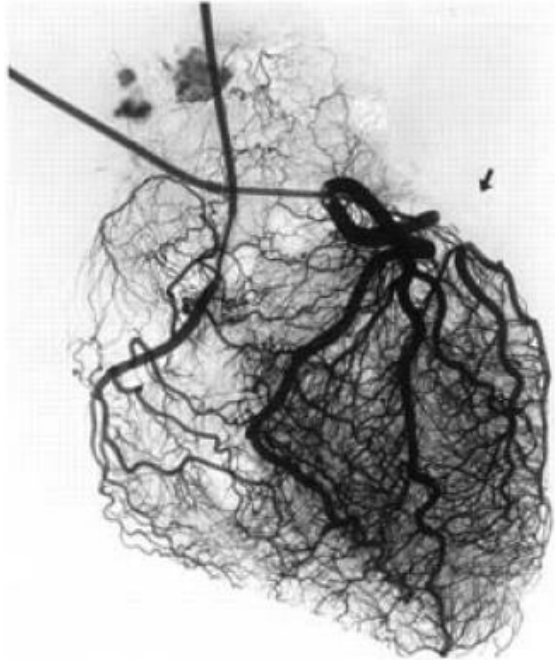
Un marqueur global de l'atteinte coronaire (épicardique et microcirculation)



Camici, P. G. et al. *Nature. Rev. Cardiol.* 12, 48–62 (2015)

Joerg Herrmann *et al*, *Eur Heart J* 2012 Nov;33(22):2771-2782b

Un marqueur global de l'atteinte coronaire (épicaudique et microcirculation)

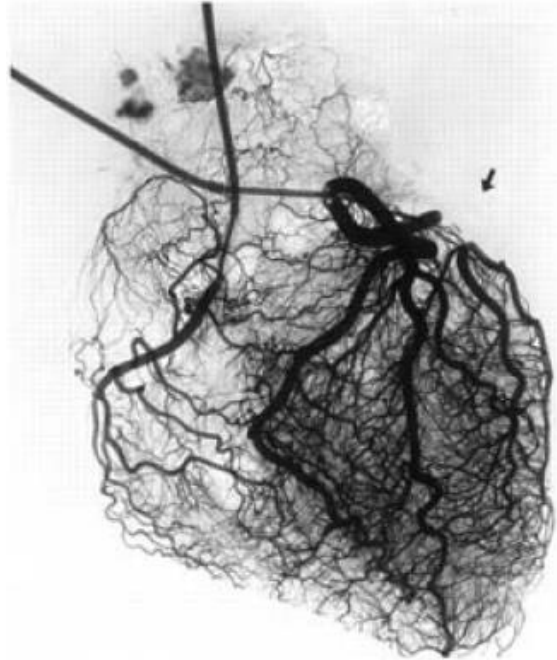


- **FFR** = P_d/P_a at maximal hyperemia
 - **CFR** = hyperemic coronary flow \div resting coronary flow
= $1/\text{hyperemic } T_{mn} \div 1/\text{resting } T_{mn}$
= resting $T_{mn}/\text{hyperemic } T_{mn}$
 - **IMR** = P_d at maximal hyperemia $\div 1/\text{hyperemic } T_{mn}$
= P_d at maximal hyperemia \times hyperemic T_{mn}
- (T_{mn} : an inverse correlate to absolute coronary flow)

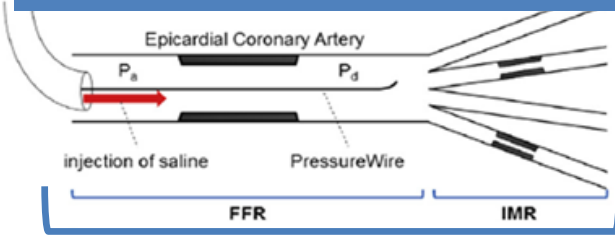
Image modified from Kobayashi and Fearon (9). CFR = coronary flow reserve; FFR = fractional flow reserve; IMR = the index of microcirculatory resistance; P_a = mean proximal coronary pressure; P_d = mean distal coronary pressure; and T_{mn} = mean transit time.

Kobayashi, Y. et al JACC Cardiovasc Interv. 2015 Sep;8(11):1433-41
 Camici, P. G. et al. Nature. Rev. Cardiol. 12, 48–62 (2015)
 Joerg Herrmann *et al*, Eur Heart J 2012 Nov;33(22):2771-2782b

Un marqueur global de l'atteinte coronaire (épiscopardique et microcirculation)

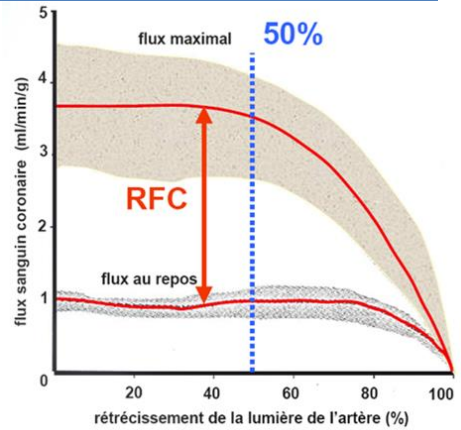


$$\text{Réserve Perfusionnelle globale} = \frac{\text{Débit Perfusionnelle globale au stress}}{\text{Débit Perfusionnelle globale au repos}}$$



CFR (Coronary Flow Reserve)

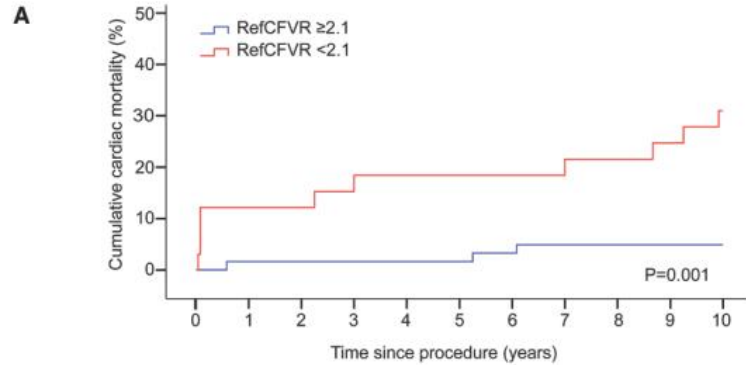
$$= \frac{\text{Débit coronaire maximal au stress}}{\text{Débit coronaire au repos}}$$



Gould, K. L., *Am. J. Cardiol.* **33**, 87–94 (1974)
Kobayashi, Y. et al *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Sep;8(11):1433-41
Joerg Herrmann *et al*, *Eur Heart J* 2012 Nov;33(22):2771-2782b

Valeur pronostique lors de l'évaluation invasive

100 patient SCA ST+ : 10 ans post-revascularisation



No. at risk

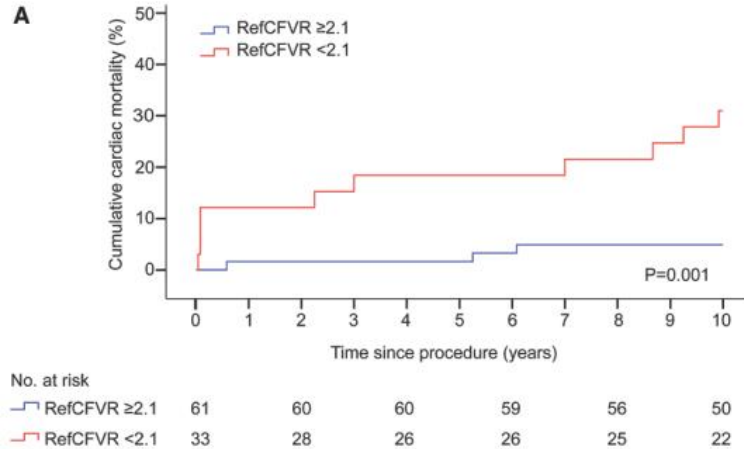
— RefCFVR ≥ 2.1	61	60	60	59	56	50
— RefCFVR < 2.1	33	28	26	26	25	22

Décès cardiaque : 5% (CFVR ≥ 2.1) vs 31% (CFR < 2.1)⁴

Hoef TP van de *et al*, Circ Cardiovasc Interv. 2013 Jan 6;6(3):207–15

Valeur pronostique lors de l'évaluation invasive

100 patient SCA ST+ : 10 ans post-revascularisation



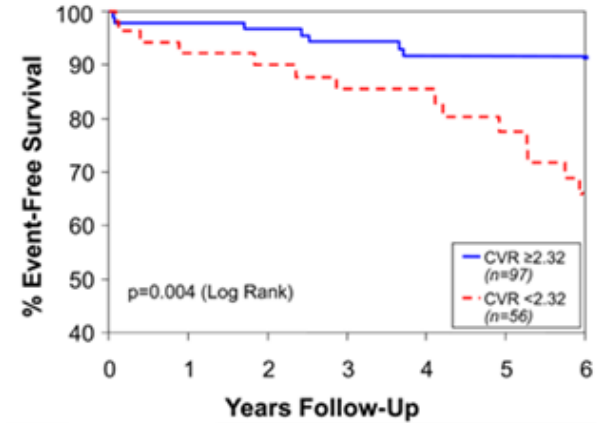
Décès cardiaque : 5% (CFVR ≥ 2.1) vs 31% (CFR < 2.1)⁴


MACE : 9.3% (CFR ≥ 2.32) vs 26.6% (CFR < 2.32)⁵

Hoef TP van de *et al*, *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Jan 6;6(3):207–15

Pepine, C. J. *et al*, *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2825–2832 (2010)

158 femmes suspectes d'ischémie sans lésion obstructive (sténose < 50%) : Suivi médian 5.4 ans





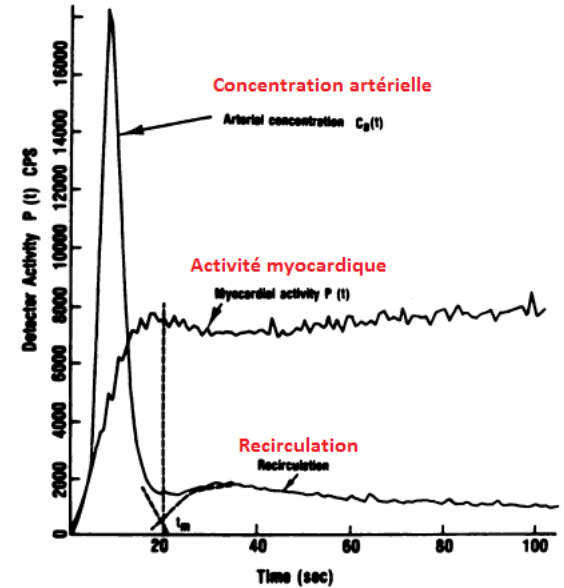
Principe de l'évaluation non-invasive : acquisitions

Principe de l'évaluation non-invasive : acquisitions

- ❖ Validé en TEP mais valable pour toutes les modalités d'imagerie...
- ❖ Stress pharmacologique réalisé sous caméra
- ❖ Au stress et au repos: Acquisitions dynamiques (mode liste) dès l'injection du radio traceur

Principe de l'évaluation non-invasive : acquisitions

- ❖ Validé en TEP mais valable pour toutes les modalités d'imagerie...
- ❖ Stress pharmacologique réalisé sous caméra
- ❖ Au stress et au repos: Acquisitions dynamiques (mode liste) dès l'injection du radio traceur
- ❖ **Objectif: Obtenir courbe de premier passage artérielle (fonction d'entrée) et d'activité myocardique**

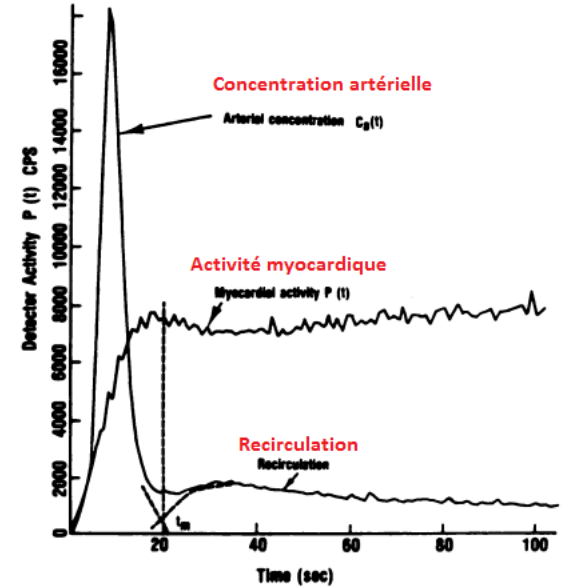


Principe de l'évaluation non-invasive : acquisitions

- ❖ Validé en TEP mais valable pour toutes les modalités d'imagerie...
- ❖ Stress pharmacologique réalisé sous caméra
- ❖ Au stress et au repos: Acquisitions dynamiques (mode liste) dès l'injection du radio traceur
- ❖ **Objectif: Obtenir courbe de premier passage artérielle (fonction d'entrée) et d'activité myocardique**

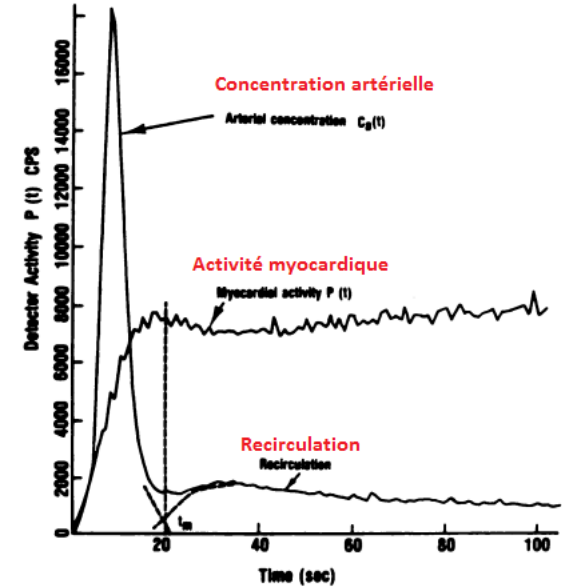



$$F_A = \frac{q}{\int_0^t C_A(t).dt}$$



Principe de l'évaluation non-invasive : acquisitions

- ❖ Validé en TEP mais valable pour toutes les modalités d'imagerie...
- ❖ Stress pharmacologique réalisé sous caméra
- ❖ Au stress et au repos: Acquisitions dynamiques (mode liste) dès l'injection du radio traceur
- ❖ **Objectif: Obtenir courbe de premier passage artérielle (fonction d'entrée) et d'activité myocardique**

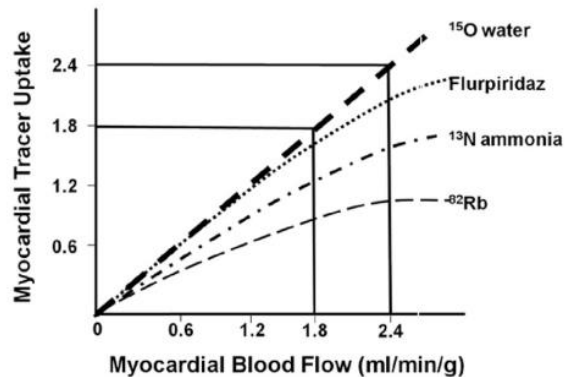




En Tomographie par émission de positons

Tomographie par émission de positons

Traceurs	Demi-vie	Fraction d'extraction	Nécessité d'un Cyclotron sur site	Parcours moyen du positon (eau)	E _{max} (KeV)
[¹⁵ O]H ₂ O	2.4 minutes	≈95%	Oui	2.7 mm	1723
[¹³ N]NH ₃	9.8 minutes	≈80%	Oui	1.5 mm	1190
⁸² Rb	75 secondes	≈55-60%	Non	5-8 mm	3350
¹⁸ F-Flurpiridaz	109 minutes	>90%	Non	0.6 mm	635



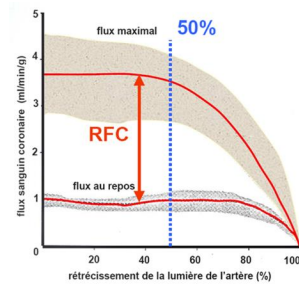
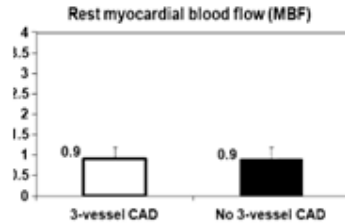


Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Apport diagnostique chez les patients tri-tronculaires ?

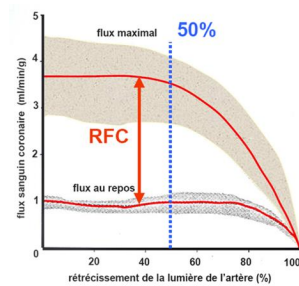
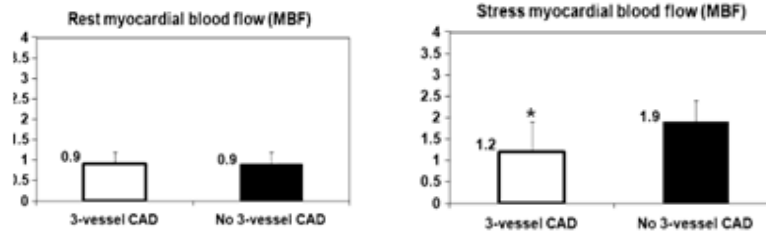
Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

❖ Patients tri-tronculaires : 120 patients avec connaissance de leur anatomie coronaire



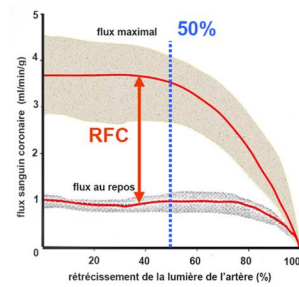
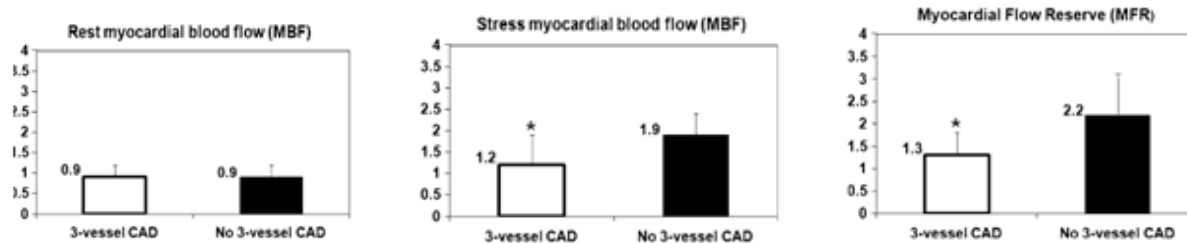
Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

❖ Patients tri-tronculaires : 120 patients avec connaissance de leur anatomie coronaire



Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

❖ Patients tri-tronculaires : 120 patients avec connaissance de leur anatomie coronaire



Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

❖ Patients tri-tronculaires : 120 patients avec connaissance de leur anatomie coronaire

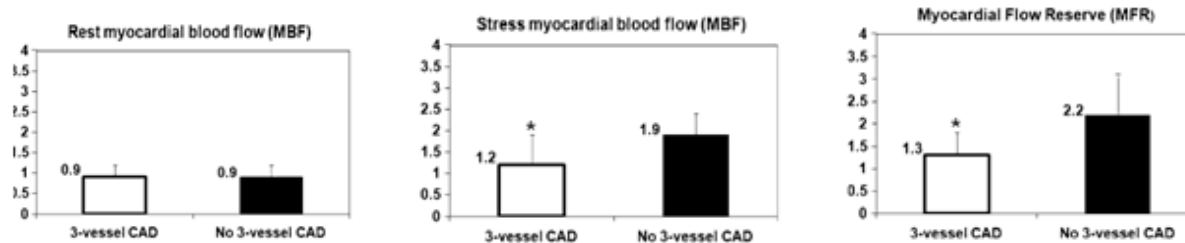
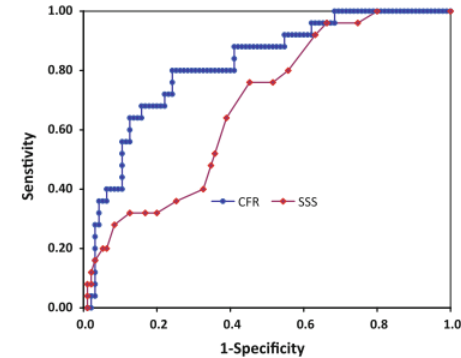


Table 3. Multivariable logistic models for predicting severe 3-vessel CAD

Model	Variable	P	% of information	Deviance statistic
Baseline + SSS	Age	<.001	36.9	89.205
	SSS	.002	26.7	
Baseline + SSS + MFR	Family Hx of CAD	.006	30.4	81.36*
	Age	.012	25	
	MFR	.015	23.8	
	SSS	.11	10.2	
	DM	.104	10.5	

DM, Diabetes mellitus; Hx, history; MFR, myocardial flow reserve; SSS, summed stress score
 * Likelihood ratio Chi-squared test $P = .005$





Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Une valeur pronostique indépendante et additive à l'ischémie, FEVG..?

Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Table 6 Multivariable Cox Models of MACE for Prognostic Value of MFR Compared With SSS

Parameter	Chi-Square test	p Value	Hazard Ratio
SSS* + baseline + stress LVEF†			
SSS	8.6	0.003	2.4
CCS angina class	9.5	0.002	2.1
Stress LVEF	15.9	<0.001	0.85
DM	4.1	0.043	1.6
SSS* + baseline + stress LVEF† + MFR§			
SSS	4.2	0.041	1.9
CCS angina class	9.7	0.002	2.1
Stress LVEF	9.3	0.002	0.88
DM	3.2	0.074	1.5
MFR	8.9	0.003	2.4

* ≥ 4 vs. < 4 , †Per 5-U increase, ‡p = 0.002 (likelihood ratio test), § < 2 vs. ≥ 2 .

Baseline = baseline demographic parameters; DM = diabetes mellitus; other abbreviations as in Tables 1 and 5.

687 patients: suivi moyen 1 an

MACE : Décès cardiaque/ Infarctus non fatal/ Revascularisation tardive (>90 jours)/ hospitalisation d'origine cardiaque

71 Evénements dont 27 événements grave (décès cardiaque/ infarctus non fatal)

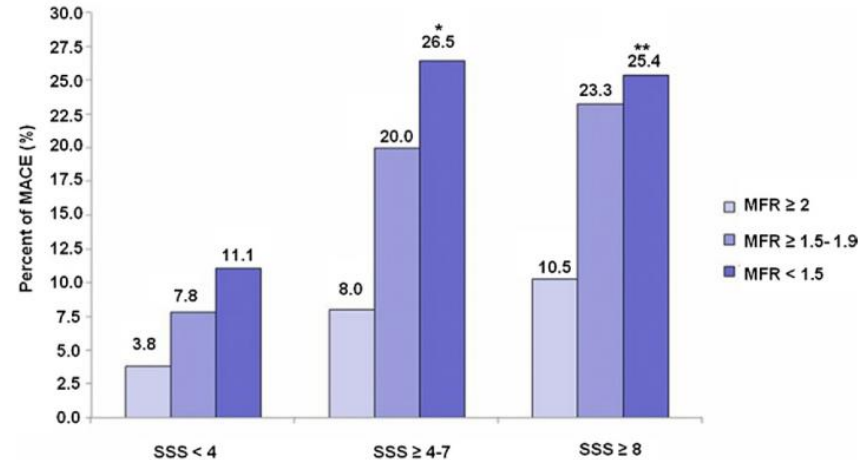
Ziadi, M. C. *et al J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 740–748 (2011)

Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Table 6 Multivariable Cox Models of MACE for Prognostic Value of MFR Compared With SSS

Parameter	Chi-Square test	p Value	Hazard Ratio
SSS* + baseline + stress LVEF†			
SSS	8.6	0.003	2.4
CCS angina class	9.5	0.002	2.1
Stress LVEF	15.9	<0.001	0.85
DM	4.1	0.043	1.6
SSS* + baseline + stress LVEF† + MFR§			
SSS	4.2	0.041	1.9
CCS angina class	9.7	0.002	2.1
Stress LVEF	9.3	0.002	0.88
DM	3.2	0.074	1.5
MFR	8.9	0.003	2.4

*≥4 vs. <4, †Per 5-U increase, ‡p = 0.002 (likelihood ratio test), §<2 vs. ≥2.
Baseline = baseline demographic parameters; DM = diabetes mellitus; other abbreviations as in Tables 1 and 5.



687 patients: suivi moyen 1 an

MACE : Décès cardiaque/ Infarctus non fatal/ Revascularisation tardive (>90 jours)/ hospitalisation d'origine cardiaque

71 Evénements dont 27 événements grave (décès cardiaque/ infarctus non fatal)

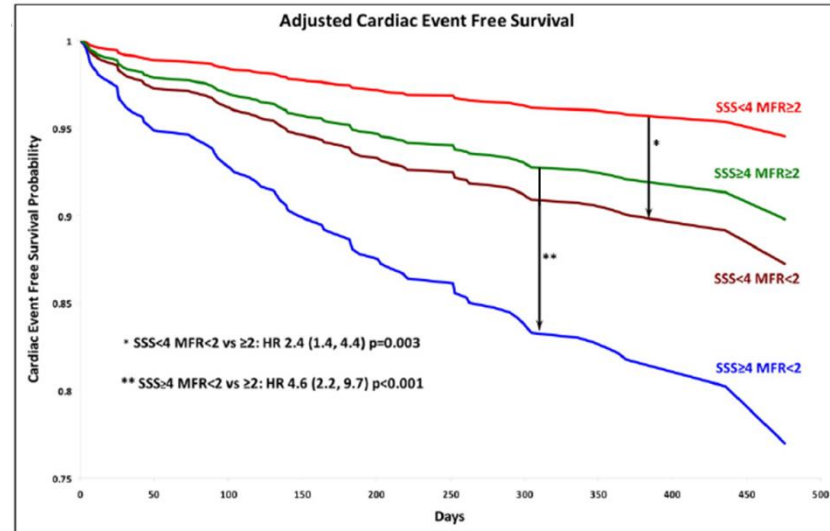
Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Table 6 Multivariable Cox Models of MACE for Prognostic Value of MFR Compared With SSS

Parameter	Chi-Square test	p Value	Hazard Ratio
SSS* + baseline + stress LVEF†			
SSS	8.6	0.003	2.4
CCS angina class	9.5	0.002	2.1
Stress LVEF	15.9	<0.001	0.85
DM	4.1	0.043	1.6
SSS* + baseline + stress LVEF† + MFR§			
SSS	4.2	0.041	1.9
CCS angina class	9.7	0.002	2.1
Stress LVEF	9.3	0.002	0.88
DM	3.2	0.074	1.5
MFR	8.9	0.003	2.4

*≥4 vs. <4, †Per 5-U increase, ‡p = 0.002 (likelihood ratio test), §<2 vs. ≥2.

Baseline = baseline demographic parameters; DM = diabetes mellitus; other abbreviations as in Tables 1 and 5.



687 patients: suivi moyen 1 an

MACE : Décès cardiaque/ Infarctus non fatal/ Revascularisation tardive (>90 jours)/ hospitalisation d'origine cardiaque

71 Evénements dont 27 événements grave (décès cardiaque/ infarctus non fatal)

Ziadi, M. C. et al *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 740–748 (2011)

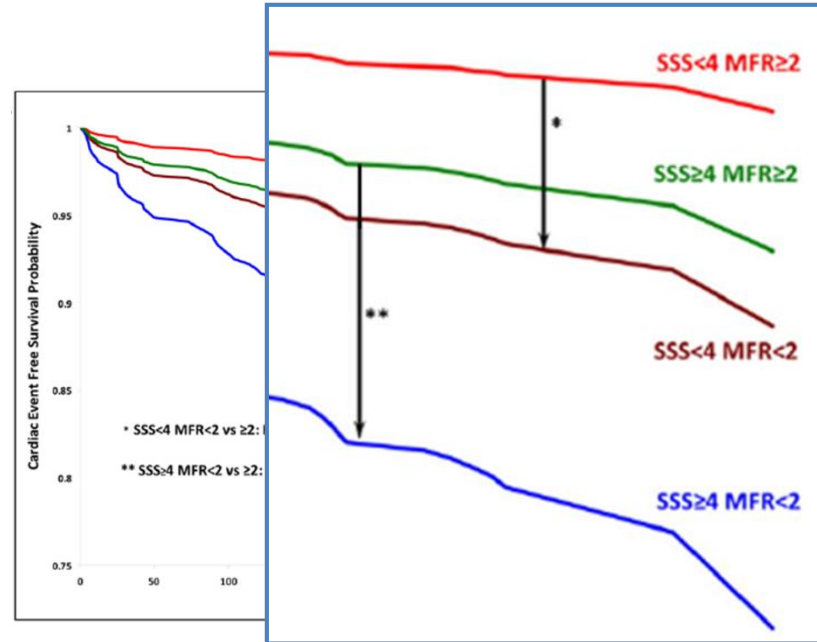
Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Table 6 Multivariable Cox Models of MACE for Prognostic Value of MFR Compared With SSS

Parameter	Chi-Square test	p Value	Hazard Ratio
SSS* + baseline + stress LVEF†			
SSS	8.6	0.003	2.4
CCS angina class	9.5	0.002	2.1
Stress LVEF	15.9	<0.001	0.85
DM	4.1	0.043	1.6
SSS* + baseline + stress LVEF† + MFR§			
SSS	4.2	0.041	1.9
CCS angina class	9.7	0.002	2.1
Stress LVEF	9.3	0.002	0.88
DM	3.2	0.074	1.5
MFR	8.9	0.003	2.4

* ≥ 4 vs. < 4 , †Per 5-U increase, ‡p = 0.002 (likelihood ratio test), § < 2 vs. ≥ 2 .

Baseline = baseline demographic parameters; DM = diabetes mellitus; other abbreviations as in Tables 1 and 5.



687 patients: suivi moyen 1 an

MACE : Décès cardiaque/ Infarctus non fatal/ Revascularisation tardive (>90 jours)/ hospitalisation d'origine cardiaque
71 Evénements dont 27 événements grave (décès cardiaque/ infarctus non fatal)

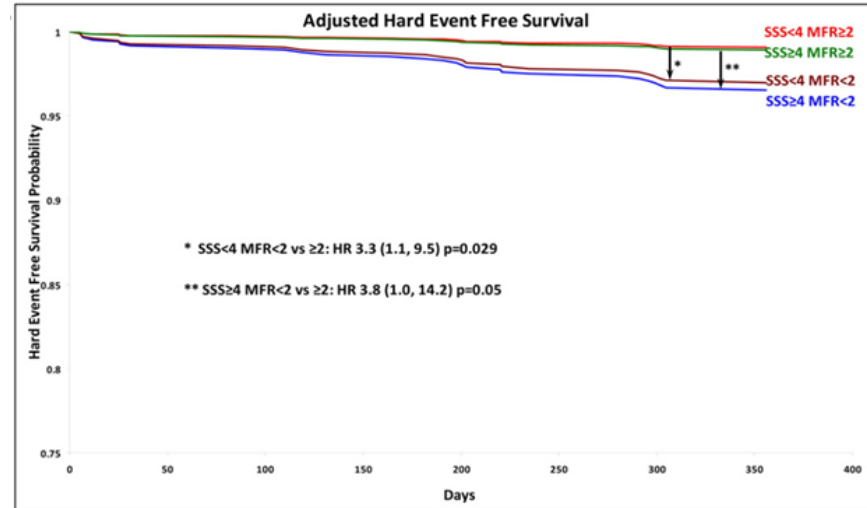
Ziadi, M. C. et al *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 740–748 (2011)

Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Multivariable Cox Models of Hard Cardiac Events for Prognostic Value of MFR Compared With SSS

Parameter	Chi-Square test	p Value	Hazard Ratio	95% CI
SSS* + MI history				
SSS	5.6	0.018	3.1	1.2-8.1
MI	10.0	0.002	6.0	2.0-18.1
SSS* + MI history + stress LVEF†				
SSS	0.76	0.382	1.6	0.56-4.5
MI	8.1	0.005	5.0	1.7-15.4
Stress LVEF	9.8	0.002	0.82	0.72-0.93
SSS* + MI history + stress LVEF† + MFR§				
SSS	0.07	0.796	1.2	0.39-3.4
MI	8.4	0.004	5.2	1.7-15.8
Stress LVEF	5.8	0.016	0.85	0.75-0.97
MFR	4.8	0.029	3.3	1.1-9.5

* ≥ 4 vs. < 4 . † Per 5-U increase. ‡ $p = 0.002$ (likelihood ratio test). § < 2 vs. ≥ 2 . || $p = 0.0197$ (likelihood ratio test).
CI = confidence interval; other abbreviations as in Table 1.



687 patients: suivi moyen 1 an
 Evènement cardiaque grave : Décès cardiaque/ Infarctus non fatal
 27 événements

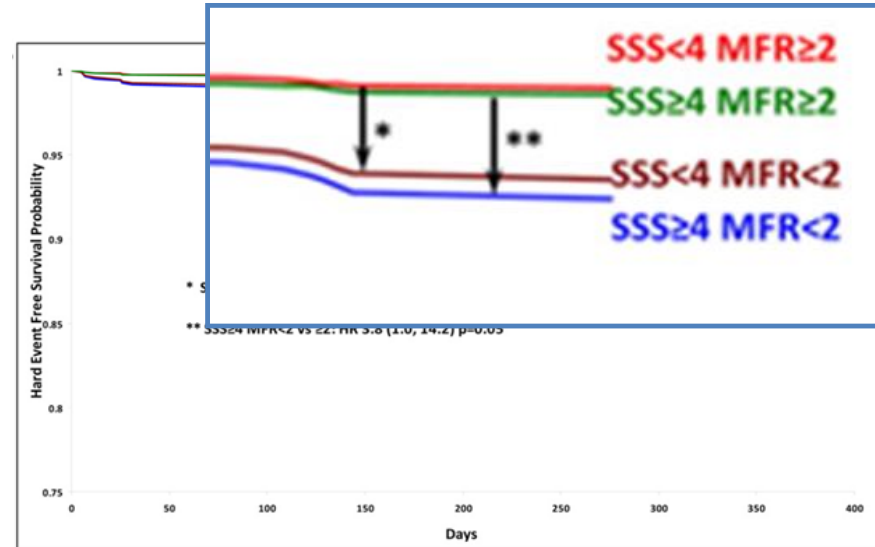
Ziadi, M. C. et al *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 740–748 (2011)

Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

Multivariable Cox Models of Hard Cardiac Events for Prognostic Value of MFR Compared With SSS

Parameter	Chi-Square test	p Value	Hazard Ratio	95% CI
SSS* + MI history				
SSS	5.6	0.018	3.1	1.2-8.1
MI	10.0	0.002	6.0	2.0-18.1
SSS* + MI history + stress LVEF†				
SSS	0.76	0.382	1.6	0.56-4.5
MI	8.1	0.005	5.0	1.7-15.4
Stress LVEF	9.8	0.002	0.82	0.72-0.93
SSS* + MI history + stress LVEF† + MFR§				
SSS	0.07	0.796	1.2	0.39-3.4
MI	8.4	0.004	5.2	1.7-15.8
Stress LVEF	5.8	0.016	0.85	0.75-0.97
MFR	4.8	0.029	3.3	1.1-9.5

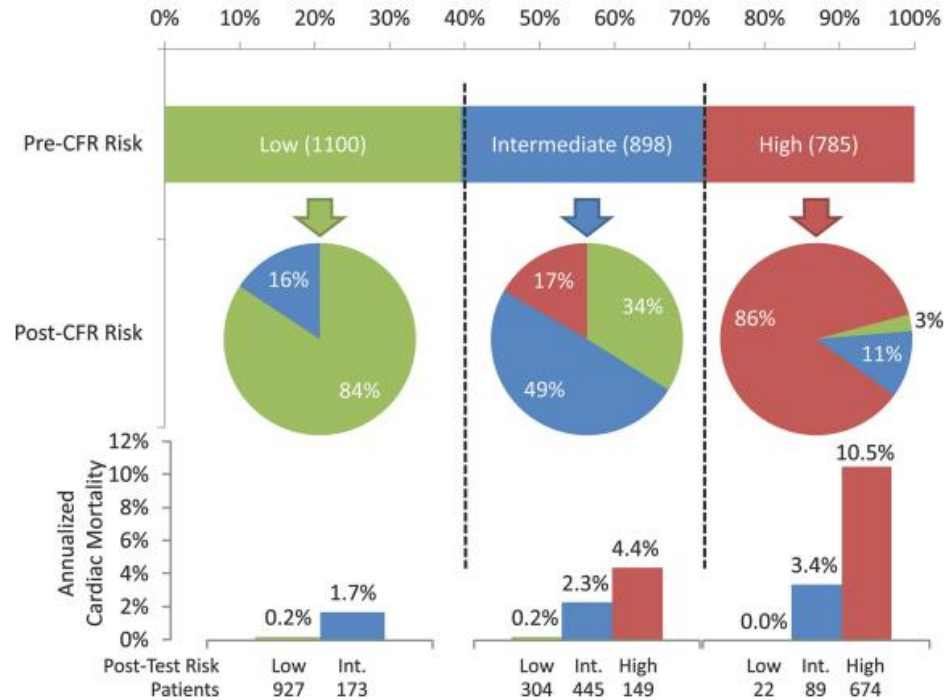
* ≥4 vs. <4. †Per 5-U increase. ‡p = 0.002 (likelihood ratio test). §<2 vs. ≥2. ||p = 0.0197 (likelihood ratio test).
CI = confidence interval; other abbreviations as in Table 1.



687 patients: suivi moyen 1 an
 Evènement cardiaque grave : Décès cardiaque/ Infarctus non fatal
 27 événements

Ziadi, M. C. et al *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 740–748 (2011)

Tomographie par émission de positons : apport diagnostique et pronostique

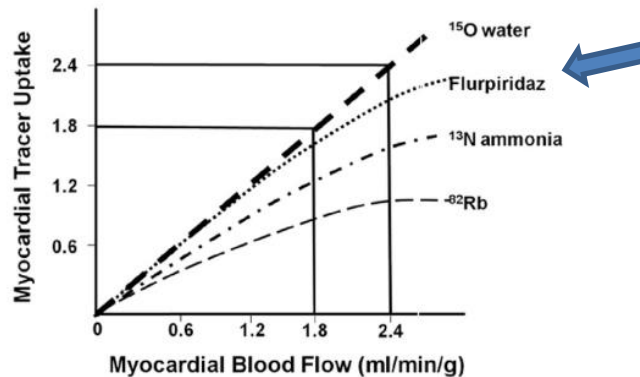
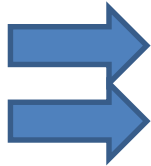


2783 patients: suivi moyen 1.4 an
 Décès cardiaque
 137 événements

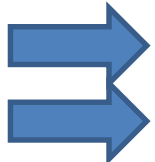
Murthy, V. L. *et al*, *Circulation* **124**, 2215–2224 (2011)

Tomographie par émission de positons

Traceurs	Demi-vie	Fraction d'extraction	Nécessité d'un Cyclotron sur site	Parcours moyen du positon (eau)	E _{max} (KeV)
[¹⁵ O]H ₂ O	2.4 minutes	≈95%	Oui	2.7 mm	1723
[¹³ N]NH ₃	9.8 minutes	≈80%	Oui	1.5 mm	1190
⁸² Rb	75 secondes	≈55-60%	Non	5-8 mm	3350
¹⁸ F-Flurpiridaz	109 minutes	>90%	Non	0.6 mm	635



Tomographie par émission de positons



Traceurs	Demi-vie	Fraction d'extraction	Nécessité d'un Cyclotron sur site	Parcours moyen du positon (eau)	E _{max} (KeV)
[¹⁵ O]H ₂ O	2.4 minutes	≈95%	Oui	2.7 mm	1723
[¹³ N]NH ₃	9.8 minutes	≈80%	Oui	1.5 mm	1190
⁸² Rb	75 secondes	≈55-60%	Non	5-8 mm	3350
¹⁸ F-Flurpiridaz	109 minutes	>90%	Non	0.6 mm	635

- ❖ Flurpiridaz : Quantification du débit de perfusion myocardique
 - ❖ Validé versus microsphère et [¹³N]NH₃ chez le cochon.
 - ❖ Validation de la faisabilité chez l'homme (7 sujets sains et 8 coronariens connus)

Packard, R. R. S. et al, *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **55**, 1438–1444 (2014)
Nekolla, S. G. et al, *Circulation* **119**, 2333–2342 (2009)



En Tomographie par émission monophotonique : avant les caméras CZT

Tomographie par émission monophotonique: avant les caméras CZT

- ❖ Traceurs technétiés: ^{99m}Tc Tetrofosmin et ^{99m}Tc Sestamibi (Fraction d'extraction : 54% et 66%)
- ❖ Détermination de la fonction d'entrée sur des acquisitions dynamiques planaires

Résultats :

❖ $r = 0.86$, $P < .001$

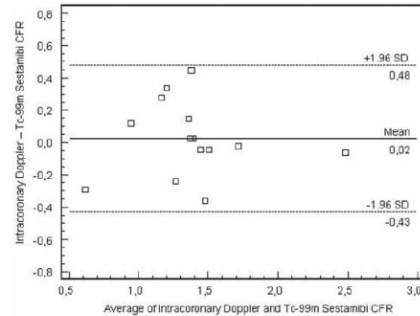


Figure 2. Agreement between estimated Tc-99m sestamibi CFR and intracoronary Doppler CFR by Bland-Altman analysis. The differences between the two techniques are plotted against the means of the two techniques. The *horizontal solid line* indicates the mean difference between the two techniques, and the *dashed lines* indicate the limits of agreement (mean difference \pm 1.96 times the SD of the difference).

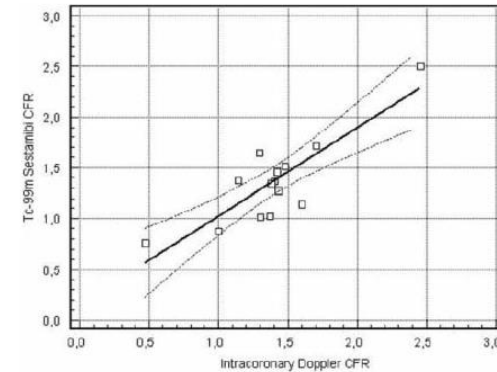


Figure 1. Relationship between estimated Tc-99m sestamibi CFR and intracoronary Doppler CFR. The *solid line* indicates the regression line, and the *dashed lines* indicate 95% confidence intervals.

Tomographie par émission monophotonique: avant les caméras CZT

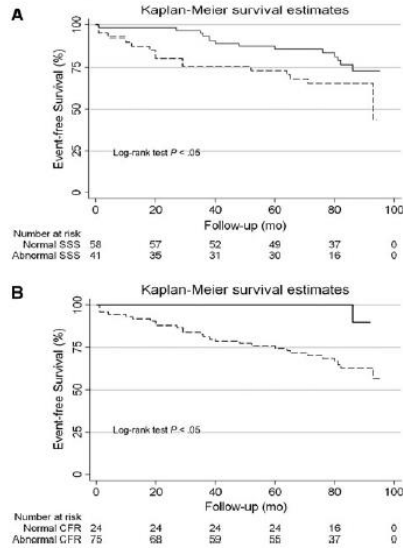


Figure 2. Event-free survival curves by Kaplan-Meier analysis in patients with normal (<3, continuous line) or abnormal (≥ 3 , dotted line) summed stress score (SSS) (A) and normal (≥ 2 , continuous line) or abnormal (<2, dotted line) coronary flow reserve (CFR) (B).

99 patients / suivi 5.8 ans / 28 événements (décès cardiaque/Infarctus non fatal/revascularisation tardive)

Daniele, S. et al. Nucl. Cardiol Am. Soc. Nucl. Cardiol. **18**, 612–619 (2011)

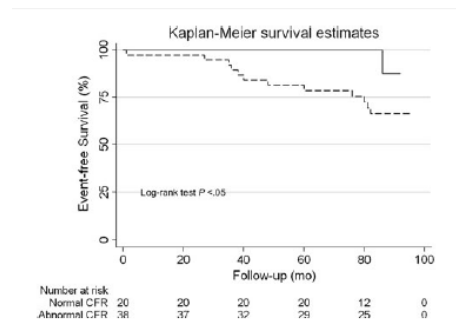


Figure 3. Event-free survival curves by Kaplan-Meier analysis in patients with normal myocardial perfusion and normal (≥ 2 , continuous line) or abnormal (<2, dotted line) coronary flow reserve (CFR).

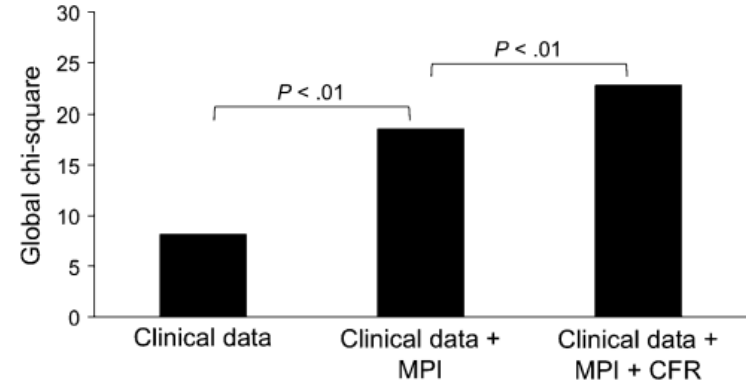


Figure 5. Incremental prognostic value (global chi-square values on y-axis) of clinical data, myocardial perfusion imaging (MPI) findings, and coronary flow reserve (CFR) values for cardiac events in the entire study population.

Tomographie par émission monophotonique: avec les caméras CZT

- ❖ Acquisition dynamique volumique
- ❖ Meilleure résolution spatiale
- ❖ Meilleure sensibilité de détection
- ❖ Meilleure résolution temporelle

Tomographie par émission monophotonique: avec les caméras CZT

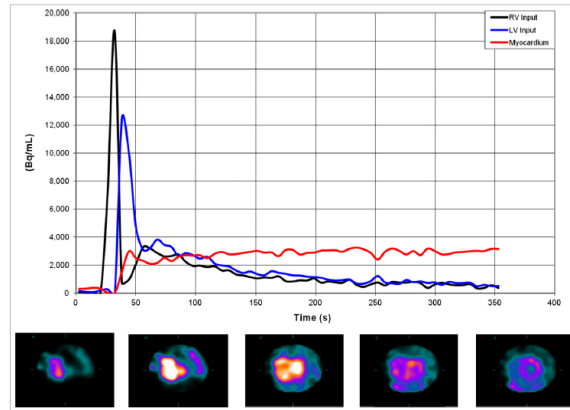
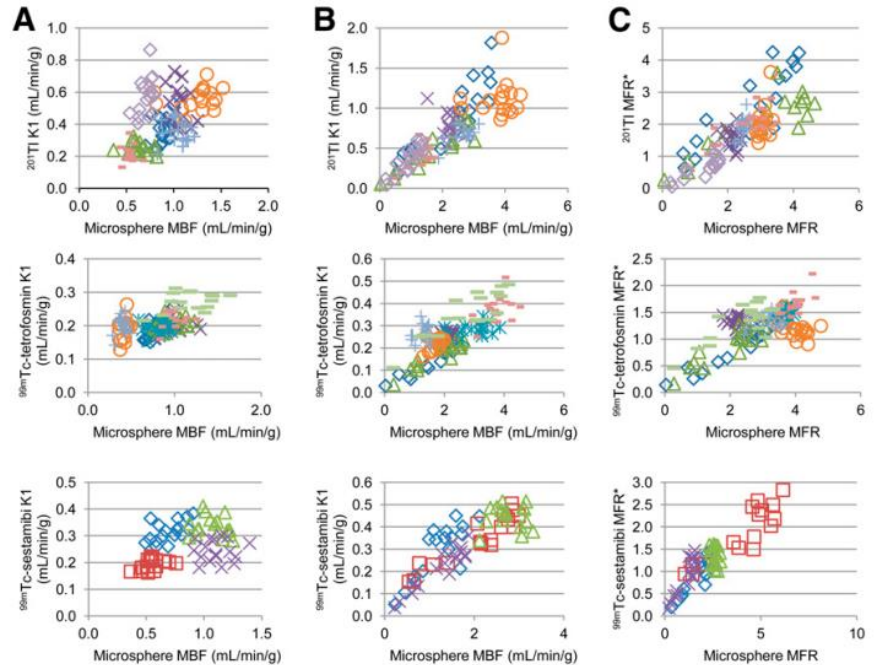


FIGURE 1. Example dynamic acquisition results. Right and left ventricular blood pool and myocardial tissue time-activity curves (upper panel). Corresponding 6-s images, midventricular short-axis slice (lower panel). RV = right ventricle; LV = left ventricle.







Ben-Haim, S. et al, *J. Nucl. Med.* **54**, 873–879 (2013)

Wells, R. G. et al, *J. Nucl. Med.* **55**, 1685–1691 (2014)

Tomographie par émission monophotonique: avec les caméras CZT

- ❖ Nécessité d'une validation versus des méthodes de « références » :
 - ❖ Versus TEP au rubidium 82
 - ❖ Versus TEP [^{15}O] H_2O
 - ❖ Versus évaluation invasive
- ❖ Nécessité de valider la valeur diagnostique et pronostique

Conclusion : pathologies concernées par l'atteinte de la microcirculation

	Clinical setting	Main pathogenetic mechanisms
 Type 1: in the absence of myocardial diseases and obstructive CAD	Risk factors Microvascular angina	Endothelial dysfunction SMC dysfunction Vascular remodelling
Type 2: in myocardial diseases	 Hypertrophic cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy Anderson-Fabry's disease Amyloidosis Myocarditis Aortic stenosis	Vascular remodelling SMC dysfunction Extramural compression Luminal obstruction
 Type 3: in obstructive CAD	Stable angina Acute coronary syndrome	Endothelial dysfunction SMC dysfunction Luminal obstruction
Type 4: iatrogenic	 PCI Coronary artery grafting	Luminal obstruction Autonomic dysfunction

CAD, coronary artery diseases; SMC, smooth muscle cells; PCI, percutaneous coronary intervention.

Conclusion : Modèle général avec intégration de la plaque instable

Mechanisms of myocardial ischaemia

